Aus der Städtischen Hautklinik Nürnberg.
(Vorstand: Obermedizinalrat Prof. Dr. Birnbaum)

Über 2 Beobachtungen schwerer allgemeiner Blutungen bei antisyphilitischer Behandlung mit tödlichem Ausgang unter dem Bilde einer aplastischen Anaemie in einem dieser Fälle.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität
Erlangen

vorgelegt von
Eugen Ruthrof
aus Eschenau (Mittelfranken)

Tag der mündlichen Prüfung: 20. November 1936.

1936

Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3.

1937/18

Referent: Prof. Dr. Hauck.

Dekan: Geheimrat Prof. Dr. Jamin.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Salvarsan hat jetzt in mehr als 25 Jahren seine Brauchbarkeit als Mittel gegen die Syphilis und seine Unentbehrlichkeit und Ueberlegenheit über alle anderen Heilmittel bei der ansteckenden Syphilis erwiesen. Die in allen Statistiken übereinstimmend steil abfallende Kurve der frischen Syphiliserkrankungen in den letzten Jahrzehnten liefert eindeutig und zahlenmäßig den Beweis für den unschätzbaren Wert dieses Heilmittels im Kampfe gegen die Syphilis als Volksseuche. Es erübrigt sich, ein Wort darüber zu verlieren.

Leider kann ein so wirksames und kräftig wirkendes Heilmittel wie es das Salvarsan ist, auch einmal unerwünschte Nebenwirkungen entfalten. Das ist bei jedem stark wirkenden Arzneimittel der Fall — es sei nur an das Strophantin erinnert. Diese Nebenwirkungen stehen aber in gar keinem Verhältnis zu dem ungeheuren Nutzen dieses Heilmittels für den Einzelnen und seiner Bedeutung als Kampfmittel gegen eine Volksseuche für die Allgemeinheit. Das muß vorausgeschickt werden, wenn im Folgenden von Salvarsannebenwirkungen die Rede sein soll.

Veranlassung dazu geben 2 Fälle von schwersten Haut- und Schleimhautblutungen bei Salvarsanbehandlung, die im letzten Jahre an der Nürnberger Hautklinik beobachtet wurden.

Fall 1: Am 18. 3. 35 kam die 25jährige Hausangestellte B. mit schweren Haut- und Schleimhautblutungen zur Aufnahme. Aus ihren eigenen Angaben und den Mitteilungen der vorbehandelnden Aerzte ergab sich folgende Vorgeschichte: Die Patientin war als Kind oft krank, kann aber nichts Näheres darüber angeben. In den Entwicklungsjahren war sie immer etwas kränklich gewesen und hat viel „mit den Nerven" zu tun gehabt. 1918 machte sie eine Lungenentzündung und Kopfgrippe durch. 1930 wurde sie wegen Bauchhöhlenschwangerschaft operiert. 1934 litt sie an einer Stirnhöhleneiterung und an einem „Nervenzusammenbruch". Im gleichen Jahre erfolgte die Ansteckung mit Syphilis und Tripper. Vom 19. 11. 34 bis Anfang Februar 1935 wurde sie darauf im Krankenhaus in J. kombiniert mit Neo-Salvarsan und Wismut behandelt. Die Wismutbehandlung wurde bald wegen schlechter Verträglichkeit abgebrochen; an NS erhielt die Kranke bis zum

2. 2. 34 insgesamt 7,5 g. Das Salvarsan war im Allgemeinen gut vertragen worden, nur Kopfschmerzen seien zeitweilig aufgetreten. Nach einer Pause von 2. 2. — 15. 2. 34 wurde die Behandlung in einer Hautklinik wieder aufgenommen. Die Patientin erhielt am 15.2., am 19. 2., am 22. 2. und 26. 2. je 0,45 g NS, das gut vertragen wurde. Am 28. 2. waren die Wa.R. negativ, Meinicke noch positiv, am 21. 2. waren beide Untersuchungen negativ. Darauf erfolgte die Entlassung der Kranken mit der Weisung an das Gesundheitsamt in N., wohin sich die Patientin begeben wollte, die Behandlung bis auf Weiteres mit wöchentlich zweimal 0,45 g NS fortzusetzen und am 15. 4. nochmals Blut zur Wa.R. einzusenden. In N. begab sich die Patientin in die Behandlung eines Facharztes und erhielt dort am 6. 3. und am 9. 3. je 0,45 g NS. Schon vor der 2. NS-Gabe am 9. 3. bestanden einzelne punktförmige Hautblutungen. Trotzdem erhielt die Kranke noch eine zweite und trotz stärkerer Zunahme der Hautblutungen am 13. 3. sogar noch eine dritte NS-Gabe in der alten Höhe von 0,45 g. Unter unerträglichen Kopfschmerzen traten nunmehr zunehmende Blutungen an der Haut des ganzen Körpers auf. Dazu gesellten sich noch Blutungen aus Mund und Genitale und Bluterbrechen. Die „Regel" nahm ganz plötzlich so stark zu, daß die Patientin auf der Straße ohnmächtig zusammenbrach. Darauf erfolgte am 18. 3. die Aufnahme in die Klinik, wo sich folgender Befund ergab:

Kleine, sehr stark ausgeblutete Patientin von 51 kg Körpergewicht in mäßigem Ernährungs- und sehr bedrohlichem Allgemeinzustand. Es besteht eine starke motorische Unruhe, die Hautfarbe ist wachsgelb, die Augenhöhlen sind eingesunken. Die Lippen, die Nasenöffnungen und die Gehörgänge sind mit Blutkrusten bedeckt, unter denen immer wieder blutige Flüssigkeit nachsickert. Dazwischen erfolgen schubweise blutiges Erbrechen und Blutungen aus der Nase, aus beiden Ohren und aus der Scheide. Das rechte Augenlid sowie beide Augenwinkel und die Augenbindehäute sind blutunterlaufen. Am ganzen Körper finden sich in der wachsgelben Haut zahllose flohstichartige feine Hautblutungen und daneben bis handtellergroße subkutane Haematome, teils von frischer bläulicher, teils von grünlich-gelber Farbe. Die Haematome finden sich spärlicher am Stamm, zahlreicher an den Gliedmaßen. Der Leib ist etwas druckschmerzhaft, sonst läßt sich ein krankhafter Befund nicht erheben. Im Sediment des blutigen Urins sind massenhaft alte und frische Erythrocyten nachweisbar, auch der Stuhl ist bluthaltig. Das Blutbild am 18. 3. ergibt: 30% Hb, 1,4 Mill. Erythr., Färbeindex 1,0, Leucoc. 2 800, Stab 15%, Segmentk. 42, Lymphoc. 42, Jugendliche 1%.

Trotz Calcium, Kochsalz, Clauden- und Hepractoneinspritzungen tritt nur ein Nachlassen, aber kein Stillstand der Blutungen ein. Nach 2 Tagen stirbt die Patientin.

Befund bei der Leichenöffnung: Sektionsnummer 246/35).*)

Ausgedehnte Blutungen in die Haut, besonders in die Gegend der rechten Mamma und der Unterschenkel. Blutungen in die Konjunktiven und Blutung aus dem rechten Gehörgang. Subdurale Blutungen über beiden Großhirn-Hemisphären, an der Basis und um die Sella turcica herum. Ausgedehnte subepicardiale Blutungen, vor allem im Bereich des rechten Vorhofes. Subendocardiale Blutungen. Geringe Blutungen unter die Pleura beiderseits und in das Peritoneum. Ausgedehnte Blutung in die Magen- und Dickdarmschleimhaut. Vereinzelte Blutungen in die Dünndarmschleimhaut. Blutungen in das Nierenbecken und Nierenbeckenfettgewebe. Kleine Blutungen in die Schleimhaut des Kehlkopfes und Rachens, sowie in die Harnblase. Ausgedehnte Blutung in die Uterusschleimhaut. Kleine Blutungen in die Ovarien. Lungenödem, haemorrhagische Pneumonie. Zentrale Verfettung der Leber. Diffuse Verfettung der Nieren.

Mikroskopisch findet sich in der Leber zentrale feintropfige Verfettung. Keine Atrophie des Lebergewebes. In der Niere beginnende feintropfige Verfettung der gewundenen Harnkanälchen. Die Lunge weist zahlreiche haemorrhagisch-pneumonische Herde auf. Im Oberschenkelknochen findet sich aplastisches Mark mit sehr wenig Myelocyten und Myeloblasten. Die kernhaltigen Zellen bestehen vorwiegend aus Lymphocyten und Megacaryocyten.

Zusammenfassung: Bei einer 25jährigen, 51 kg schweren Syphilitikerin tritt im Verlauf einer zunächst combiniert mit Bi durchgeführten Salvarsanbehandlung eine haemorrhagische Diathese auf mit den Erscheinungen einer allgemeinen Purpura, Blutungen aus Mund, Nase, Ohren und Genitale, Haematurie und blutigen Stühlen, die innerhalb von wenigen Tagen zum Tode führt. Das Blutbild ergibt eine hochgradige Anaemie von 30% Hb und 1,4 Millionen Erythrocyten. Bei der Leichenöffnung finden sich außer zahlreichen Blutungsherden unter der Haut solche in fast allen Schleimhäuten und serösen Häuten und aplastisches Mark in den Röhrenknochen. Aus der Anamnese ergibt sich kein Anhalt für eine besondere Blutungsbereitschaft, auch nicht für sonstige interkurrierende Erkrankungen. Von Bedeutung erscheint, daß Bi wegen schlechter Verträglichkeit abgesetzt werden mußte und daß die Salvarsanbehandlung fortgesetzt wurde, trotzdem schon bei der vorletzten

*) Für Ueberlassung des Sektionsprotokolls sind wir dem Vorstand des Pathologischen Instituts, Herrn Prof. Dr. Lauche zu Dank verpflichtet.

Injektion punktförmige Hautblutungen beobachtet worden waren, ohne daß dieser Erscheinung eine besondere Beachtung geschenkt worden war. Dabei waren die verabreichten Einzel- und Gesamtgaben des NS für das schwächliche, nur 51 kg schwere Mädchen an sich schon reichlich hoch.

Der 2. Fall betrifft eine 20jährige Arbeiterin mit angeborener Syphilis ohne äußere Erscheinungen, deren 2 Geschwister ebenfalls an angeborener Syphilis leiden. Sie war früher nie ernstlich krank gewesen. Anläßlich einer Angina wurde vor einem Jahr eine Wa.R. angestellt, die positiv ausfiel. Die Patientin machte darauf eine combinierte Kur bei einem prakt. Arzt und dann 2 combinierte Salv.-Bi-Kuren beim Facharzt durch und zwar die erste Kur im März 1935 (Näheres unbekannt), die 2. Kur vom 12. 6. — 26. 8. 1935 und die 3. Kur vom 1. 10. — 14. 12. 35 mit je 12 Salvarsan- (insgesamt je 5,1 g NS) und je 14 im. Bi-Gaben. Alle Kuren wurden ohne Beschwerden vertragen. Die 4. Kur wurde im Februar 1936 begonnen. Es wurden 2 mal 0,2 g, dann einmal 0,3 g Neo-Silber-Salvarsan verabreicht. Auf diese Gabe antwortete die Patientin mit einem Schüttelfrost. Daraufhin wurde zwar das Präparat gewechselt; es wurde NS verabreicht, aber in Höhe von 0,45 g. Nunmehr stellte sich Uebelkeit und zunehmendes Erbrechen ein und die Patientin wurde wegen ihres Zustandes am 2. Tag nach der letzten Einspritzung in die Hautklinik eingewiesen.

Bei der Aufnahme bestand folgender Befund: 20jährige, grazile Kranke von 47,5 kg Körpergewicht in sehr bedrohlichem Allgemeinzustand. Die Patientin erscheint sehr stark ausgeblutet und zeigt eine starke motorische Unruhe. Der Gesichtsausdruck ist ängstlich, die Hautfarbe blaß bis gelblich-fahl, die Augenhöhlen sind eingesunken. Die Kranke blutet dauernd aus dem Mund und erbricht dazwischen immer wieder Blut. Außerdem bestehen kaum stillbare Menses. Ueber den ganzen Körper verteilt finden sich in der Haut zahlreiche, in Gruppen angeordnete, flohstichartige, daneben auch erbsengroße bläulich-rote und blaue Flecken (Hautblutungen). Am stärksten befallen sind die Beine und zwar besonders die Unterschenkel und Fußrücken, weniger stark die Oberschenkel, die abhängigen Flächen des Bauches, die oberen Brustpartien sowie der Hals und die Oberarme. An den Gliedmaßen sind besonders stark die Streckseiten befallen. Ueber der Kniescheibe und auch teilweise an den Oberschenkeln finden sich daneben größere, etwa 50-pfennigstückgroße dunkelbläuliche Flecken. Neben den oberflächlichen Hautblutungen, die durch ihre ausgesprochene blutige Verfärbung leicht als solche erkennbar sind, finden sich noch größere und mehr flächenhafte Blutextravasate, anscheinend in der Subcutis, die nur durch einen zart bläulichen Farbton auffallen. Be-

fallen ist weiterhin die Mundschleimhaut und die Lippen. Diese sind von haemorrhagischen Krusten bedeckt. Auf der Zunge findet sich eine himbeerartige, dunkelblaue Blutblase, ebenso zeigt das Zahnfleisch Blutungen. An der Einstichstelle, an der rechten Cubitalvene besteht ein starkes haemorrhagisches Infiltrat. An den inneren Organen ist ein pathologischer Befund nicht zu erheben.

Die Körperwärme ist leicht erhöht, Puls 96/Min. Urin: Eiweiß: +, Zucker: — Urobilinogen: leicht positiv, im Sediment reichlich rote Blutkörperchen. Stuhl: Sanguis negativ. Das Blut zeigte im Verlauf der Behandlung folgendes Bild:

Dat.	Hb.	Ery	Leuc.	Stab-kern.	Segm.	Lymph.	Eos.	Mono-nucl.	Ugf.	Baso.
6. 3.	65	3,26	5000	21	68	10	—	1	—	—
7. 3.	59	2,46	4800	14	53	23	5	4	—	1
9. 3.	60	2,76	4800	9	36	33	17	—	4	1
11. 3.	65	3,16	4400	11	51	23	7	6	3	—
13. 3.	65	3,14	5400	8	59	23	3	4	3	—
14. 3.	65	3,2	4200	10	67	19	1	3	—	—
16. 3.	62	2,84	4400	9	53	22	7	6	3	—
18. 3.	70	3,66	5600	7	53	25	4	10	—	1
20. 3.	70	3,72	5000	10	57	24	3	5	—	1

Blutgerinnungszeit 4 Minuten, Blutungszeit 29 Minuten. Thrombocyten 20 000.

Auf intravenöse 10%ige Kochsalzeinspritzungen und Hepracton i. m. sowie Leberzusatzkost besserte sich der Zustand innerhalb 14 Tagen. Die Blutungsneigung konnte zum Stillstand gebracht werden, es gesellten sich anfangs lediglich noch einige kleine subcutane Blutungen am rechten Oberlid und am linken Handrücken hinzu. Am 6. Tag war der Urin bereits frei von roten Blutkörperchen, Eiweiß war nur noch in Spuren nachzuweisen. Urobilinogen war negativ. Nach etwa 3 Wochen konnte die Kranke beschwerdefrei entlassen werden, die Erscheinungen am Körper waren fast vollkommen verschwunden. Die Blutungszeit war am 12. 3. 3 Minuten, die Gerinnungszeit $2\,^1/_2$ Minuten, die Zahl der Thrombocyten war wieder auf 270 000 angestiegen, außerdem bestand noch eine geringgradige Poikilocytose.

Da die Wa.R. positiv geblieben war, erhielt die Patientin Ende September 1936 versuchsweise 0,075 g NS in Traubenzuckerlösung. Sofort stellten sich wieder leichte Hautblutungen ein.

Zusammenfassung: Bei einem 20jährigen, grazilen, 47,5 kg schweren, an angeborener Syphilis leidenden Mädchen trat im Verlauf der 4. antisyphilitischen Kur eine haemorrhagische Diathese ein mit allgemeiner Purpura, Blutung aus dem Mund, Bluterbrechen sowie sehr starken Menses und Haematurie, die in Heilung ausging. Anamnestisch ist eine besondere Blutungsbereitschaft nicht nachzuweisen. Auch in diesem Falle waren für dieses grazile Mädchen reichlich hohe Einzelgaben von Neo-Silber-Salvarsan verabreicht worden. Außerdem wurde trotz starker Allgemeinreaktion auf die vorletzte Salvarsangabe die Behandlung in alter Stärke — allerdings unter Wechsel des Präparates — fortgesetzt.

Unter den an der Haut und Schleimhaut auftretenden, bezw. zuerst in Erscheinung tretenden Nebenwirkungen des Salvarsans gehören ausgedehnte Blutungen erfreulicherweise zu den selteneren Erscheinungen. Das ist umso erfreulicher, als solche Blutungen stets eine sehr alarmierende Erscheinung darstellen. Diese Nebenwirkungen scheinen aber in den letzten Jahren häufiger als früher beobachtet zu werden.

Bei der Durchsicht des Schrifttums fällt auf, daß bis zum Jahre 1925, in dem das Handbuch der Salvarsantherapie erschienen ist, nur wenige Fälle von Blutungsneigung im Verlaufe der Salvarsanbehandlung beobachtet worden sind. Diese Fälle setzen sich zusammen aus Blutungen, die nur eine Steigerung physiologischer Blutungen betreffen und solche allgemeiner Art, die in leichten Fällen in einfacher Purpura, in einigen wenigen schweren Fällen in ausgedehnten Hautblutungen bestanden, die sich bis zur aplastischen Anaemie steigern können.

Wir finden im Handbuch erwähnt die von Marcus beobachteten Fälle von verlängerten und verstärkten Menstruationen, Darmblutungen, Haemorrhoidalblutungen sowie mehrere von Weinberg beobachtete Fälle von Gebärmutterblutungen. Angeführt ist ferner der von Jarecki beobachtete Fall einer Purpura der Haut ohne Beteiligung der Schleimhäute während der 3. combinierten Neo-Salvarsan-Quecksilberkur, die sich bei neuerlichen Salvarsangaben wiederholte. Weiterhin ist angeführt ein von Gorke beobachteter Fall, in welchem eine 45jährige Frau während der ersten combinierten Salvarsan-Quecksilberkur schon Quecksilberintoxikationserscheinungen in Form vom Quecksilber-Stomatitis und Durchfällen aufwies. 8 Tage nach der ein halbes Jahr später durchgeführten Salvarsankur mit insgesamt 2,85 g Salvarsan traten zunächst starke und lang andauernde Menses und bald darauf ausgesprochene Erscheinungen einer haemorrhagischen Diathese mit zahlreichen Blutflecken am Rumpf und an den unteren Extremitäten auf.

Hingewiesen wird noch auf zwei weitere Fälle von Gorke und auf ähnliche Mitteilungen von Juliusberg und Callomon sowie auf eine Veröffentlichung Franks.

Bei den Fällen Gorkes handelt es sich einmal um eine 19jährige Fabrikarbeiterin, die als Kind schon Neigung zu Nasenbluten und später zu starken Menses gehabt haben soll und die wegen Lues II mit insgesamt 1,95 g Silber-Salvarsan behandelt worden war. Im Anschluß an die 9. Injektion traten Kopfschmerzen und Erbrechen auf. 3 Tage nach der 10. Injektion stellte sich mäßiges Zahnfleischbluten und eine Gingivitis ein, nachdem schon vorher in den letzten Tagen der Salvarsanbehandlung eine allgemeine Blässe aufgefallen und wiederholt Nasenbluten aufgetreten war.

Im anderen Fall handelt es sich um eine 33jährige Frau, die vorher häufig mit milden combinierten Kurven behandelt worden war. 8 Tage nach Abschluß der letzten Kur trat eine ausgesprochene haemorrhagische Diathese mit multiplen Haut- und Darmblutungen auf.

Der Fall Callomon betrifft einen kräftigen 25jährigen Mann mit frischer seropositiver Syphilis, der 0,15 g und nach 8 Tagen 0,3 g NS bekommen hatte, dazu im Ganzen 0,25 g Hydrarg. salicyl. Er ging binnen weniger Tage unter dem Bilde eines akuten Morbus Werlhoffii mit Haut- und Schleimhautblutungen, nekrotisierender Angina und Haematurie an einer akuten diffusen Lungenblutung zugrunde. Im Blut fanden sich 3,9 Millionen rote und 10000 weiße Blutkörperchen, das Haemoglobin betrug 60%; das Verhältnis der weißen Blutkörperchen untereinander war nicht verschoben.

Bei der Beobachtung von Juliusberg, die wegen der vielfach mit solchen Vorkommnissen in Zusammenhang gebrachten lymphatischen Diathese von besonderem Interesse ist, handelte es sich um einen 20jährigen Mann mit Syphilis I, der auf die 11. Injektion nach insgesamt 5,24 g NS, das er bisher gut vertragen hatte, mit einem Erythem an beiden Händen und Füßen, mit Blässe und allgemeiner Schwäche antwortete. Anschließend fiel eine Vergrößerung fast aller Lymphdrüsen und Veränderungen im Blutbild auf, im Sinne einer Leukopenie mit relativer Lymphocytose, Mikro-, Makro-Poikilocytose und Verminderung der Blutplättchen.

Bei der schon im Jahre 1915 veröffentlichten Beobachtung Franks, die ihm Veranlassung gab, den Begriff der haemorrhagischen Aleukie zu schaffen, handelte es sich um eine 33jährige Frau, die 3 Monate vor Durchführung einer combinierten Hg-Salvarsankur entbunden worden war. 8 Tage nach Beendigung der Kur stellte sich eine Halsentzündung mit folgenden Petechien ein. Es folgten eine schwere Stomatitis und blutige Stühle. Unter Fieber und Herzschwäche trat der Tod ein. Frank erhob bei diesem Fall folgenden

Blutbefund: Erythrocyten 1 280 000, Leucocyten 1200, Hb 25%. Im weißen Blutbild fanden sich 41% Polymorphkernige, 56% Lymphocyten, 3 große Monocucleäre und Uebergangsformen. Die Blutplättchen waren außerordentlich spärlich, es fanden sich keine kernhaltigen Erythr., keine Poikilocytose, keine Polychromatophilie.

Im Schrifttum der damaligen Zeit finden sich außer diesen noch folgende Fälle angeführt*):

Thomas Anwyl und Davies berichteten 1921 über eine 23jährige Frau mit Lues latens, die innerhalb 9 Wochen neben einer recht kräftigen Quecksilberbehandlung 7 intravenöse NS-Gaben von 0,45—0,75 g steigend erhalten hatte. Auf eine nochmalige Gabe von 0,75 g NS in der 13. Woche trat 12 Stunden später eine Schwellung beider Fußsohlen auf, zu der 24 Stunden später unter Fieber, allgemeine Rötung der Körperhaut und Gliederschmerzen hinzukamen. 8 Tage später zeigten sich zahlreiche eigentümliche Hautblutungen besonders an den Beinen ohne Beteiligung der Schleimhäute. Ullmann, der den Fall referiert, weist auf die verhältnismäßig hohen Einzel- und Gesamtgaben bei der 23jährigen Frau hin.

Leredde beobachtete 1919 nach NS-Behandlung in 2 Fällen Blutaustritte in die Haut und Mundschleimhaut, Zahnfleisch- und Nasenblutungen.

Rabut und Oury haben 2 Beobachtungen veröffentlicht:

Ein 51jähriger Tabiker ohne Visceralerkrankung erhielt, nachdem im Herbst 1921 und Sommer 1921 je eine Novarsenobenzolkur störungslos vertragen worden war, ab Dezember 1921 eine 3. Serie in langsam steigenden Gaben, die letzte am 2. 2. 22 in Höhe von 0,6 g. 3 Stunden später traten starke Blutungen aus dem Zahnfleisch auf, abends blutiger Urin und am nächsten Tag bei großer Schwäche ausgedehnte und reichliche Haemorrhagien der Haut und Schleimhäute. Am 9. Tag erfolgte der Tod.

Seine 2. Beobachtung betrifft einen 48jährigen Mann mit primärer Syphilis. Er hatte schon bei der 1. Novarsenobenzolkur Zeichen schlechter Verträglichkeit nach den höheren Gaben dargeboten. Gegen Ende der 2. Kur bekam er, trotzdem schon vorübergehend Eiweiß im Urin und nach der letzten Gabe sogar Zahnfleischblutungen aufgetreten waren, noch eine weitere Einspritzung. Darauf stellten sich am folgenden Tag unstillbares Nasenbluten und nach 10 Tagen unter zunehmender Schwäche und hohem Fieber eine allgemeine haemorrhagische Diathese ein.

Weiter berichteten Florand, Nicaud und Forment über einen 51jährigen Kranken mit Syphilis latens, der in den Jahren 1913,

*) Da es sich um Fälle des Auslandes handelt, waren mir meist nur Referate zugänglich.

1915, 1920 und 1921 unregelmäßig mit Salvarsan behandelt worden war. Jede Kur war von starken Nebenerscheinungen begleitet gewesen: Uebelkeitsgefühl, Schwäche, Temperatursteigerungen und hie und da Nasenbluten. 1921 trat bei ihm 12 Tage nach einer Diphtherieserumeinspritzung eine stark ausgebreitete Purpura mit reichlichem Nasenbluten und flüchtigen Gelenkerscheinungen auf. 1922 stellten sich 2 Stunden nach einer 5. NS-Gabe (Einzelgaben von 0,6 g, verabreichte Gesamtmenge des Salvarsans innerhalb eines Monats 1,8 g) wiederum eine Purpura ein mit anschließenden Blutungen aus der Schleimhaut der Nase und des Mundes, die über 24 Stunden andauerten und zur Krankenhausaufnahme zwangen.

Schließlich beobachteten Lespinne, Wydooghe und Ferond 1922 noch folgende Fälle:

1. Ein 35 jähriger Maler machte wegen sekundärer Syphilis eine Sulfarsenolkur durch. Nach der 8., 9. und 11. Einspritzung (0,54 g, 0,6 g, 0,6 g) bestanden kurzdauernde erythematöse Eruptionen. 2 Tage nach der 12. Einspritzung stellte sich eine Purpura haemorrhagica von 9 tägiger Dauer mit Wadenschmerzen und Fieber ein. Die 3. Injektion (0,18 g) der 3 Monate später durchgeführten Kur war von kurzdauernder Purpura, die 6. Gabe (0,42 g) von einem schweren Purpuraanfall gefolgt. Nach Fortsetzung der Behandlung mit intramuskulären Einspritzungen hatte die übernächste Sulfarsenolgabe wiederum Purpura zur Folge.

2. Ein 19 jähriger, sonst gesunder Mann mit multipler Sklerose bekam nach der 4. Einspritzung (0,24 g Sulfarsenol) Kopfschmerzen; nach der 12. (0,3 g) und 13. (0,18 g) Gabe stellte sich eine Purpura haemorrhagica ein, die schwerste Grade erreichte.

Beobachtungen über örtliche Blutungen lagen außer in den schon früher beobachteten und von mir bereits angeführten Fällen noch vor von Kunitzki und Fuchs sowie von Callomon. Erstere sahen zweimal sehr heftige Genitalblutungen während der Salvarsanbehandlung, Callomon auffallend verstärkte Menses.

Aus den Schrifttum ergibt sich also, daß schon früher gelegentlich bei Salvarsanbehandlung in einzelnen Fällen eine Neigung zu Blutungen beobachtet wurde. Bis zum Jahre 1925 haben wir etwa 15 Fälle dieser Art im Schrifttum gefunden. Bekanntlich hat man vor allem den Benzolkern des Salvarsans für diese Nebenwirkung verantwortlich gemacht (Gorke, Ullmann, Emanuel, Nyfeld, Semenza, Charti u. a.), da die gleichen Nebenerscheinungen, für die ursächlich eine Schädigung der Zellen des strömenden Blutes und des Knochenmarks, oder auch eine solche der Blutgefäßendothelien angenommen wird, auch nach Benzol beobachtet worden sind. (Hegler, Rohner, Hogan und Schrader, Genova u. v. a.).

Während nun von 1909 (Einführung des Salvarsans) bis 1925 etwa 15 Fälle von haemorrhagischer Diathese nach oder bei Salvarsan- bezw. Salvarsan-Quecksilberbehandlung beobachtet worden sind, finden wir seitdem etwa 100 Fälle veröffentlicht. Eine Zunahme solcher Beobachtungen im Schrifttum ist also offensichtlich. Allerdings sind dabei inbegriffen nicht nur Fälle von Purpura, haemorrhagischer Diathese, aplastischer Anaemie usw., sondern auch andere Krankheitsbilder, die wohl ebenfalls auf eine Blut- oder Knochenmarksschädigung zurückzuführen sind. Gerade in den letzten Jahren mehren sich Veröffentlichungen über das erst im letzten Jahrzehnt eingehend erforschte Krankheitsbild der Agranulocytose auch nach Salvarsanbehandlung. Diese Fälle müssen aber hier mit angeführt werden, weil eine Trennung der mit Agranulocytose einhergehenden Blutschädigungen erst seit 1922 durchgeführt wird und diese Erkrankungsform früher noch unter dem Sammelbegriff der haemorrhagischen Diathesen aufgeführt wurde. Es ist sogar anzunehmen, daß der eine oder andere der in den Jahren vorher beobachteten Fälle nach der heute gültigen Ansicht als Agranulocytose aufgefaßt werden müßte, besonders da vielfach nur eine einmalige Blutuntersuchung stattgefunden hat.

Für diese Zunahme derartiger Beobachtungen kommen folgende Erklärungsmöglichkeiten in Frage: Zunächst bestünde die Möglichkeit, daß die Zunahme nur eine scheinbare wäre, insoferne, als jetzt, nachdem die Aufmerksamkeit auf diese Art von Nebenerscheinungen gelenkt worden ist, mehr darauf geachtet wird. Dies ist aber nicht sehr wahrscheinlich, da die erste derartige Beobachtung schon 1915 veröffentlicht worden ist (Frank).

Eine andere Erklärung wäre die, daß das Salvarsan sich geändert hätte. So hat man zum Beispiel für das vermehrte Auftreten von anderen Schädigungen wie Ikterus und Exantheme in bestimmten Zeiten wenigstens zum Teil minderwertige („ikterogene") Salvarsanpräparate verantwortlich gemacht. Für die Blutungen trifft dies aber kaum zu, weil schon rein zeitlich diese Fälle nicht mit dem gehäuften Auftreten von Ikterus und Exanthemen zusammenfallen. Es wird im Gegenteil gerade in den letzten Jahren über solche Nebenerscheinungen immer wieder berichtet, obwohl heute diese Mängel des Salvarsans sicher beseitigt sind.

Als dritte Möglichkeit käme in Frage, daß die Menschen infolge Unterernährung durch die überstandenen Kriegsjahre anders auf Salvarsan reagierten; darauf wird bekanntlich ein Teil der Ikterusfälle der Nachkriegsjahre zurückgeführt. Aus dem oben angeführten Grunde trifft das für die vermehrte Blutungsbereitschaft aber auch nicht zu, zumal diese in gleicher Weise bei Völkern

beobachtet wird, die unter der Not der Kriegsjahre kaum zu leiden hatten.

Die 4. Möglichkeit wäre nun die, daß die Art der Syphilisbehandlung sich in den letzten Jahren geändert hätte, sodaß dadurch das Auftreten von Blutungen befördert oder der Angriff des Salvarsans bezw. seiner Benzolkomponente auf das Blut und dessen Bildungsstätten, vor allem das Knochenmark begünstigt werden könnte.

Wenn wir die Fälle von Blutungen nach antisyphilitischer Behandlung überschauen, so fällt auf, daß diese in den letzten Jahren fast alle gleichzeitig oder vorher auch mit Wismut behandelt worden sind. An sich ist diese Tatsache nicht verwertbar, da eben Quecksilber fast allgemein durch Wismut ersetzt worden ist. Zu denken gibt nur, daß die zahlenmäßige Häufung solcher Beobachtungen einsetzt seit der Einführung des Wismuts in die Syphilisbehandlung.

Es erhebt sich deshalb die Frage, ob wir Anhaltspunkte dafür haben, daß gerade das Wismut vielleicht nach seiner Wirkung auf den Organismus, nach seiner Verteilung im Körper usw. das Auftreten von solchen Nebenerscheinungen fördern könnte.

Dazu ist Folgendes zu sagen:

Zunächst ist anscheinend die Verteilung und Ablagerung des Wismut im Körper anders als die des Quecksilbers, trotz der großen Aehnlichkeit der toxischen Wirkung beider Mittel.

Aus den Untersuchungen von Ludwig und Zillinger von durch Suicid verstorbenen Menschen und von Hunden sowie den von Ullmann angestellten Tierversuchen ergibt sich für das Quecksilber, daß dieses Mittel im allgemeinen kaum oder höchstens in Spuren und selbst bei ganz schweren tödlichen Vergiftungen nur in einem ganz geringen Prozentsatz von dem im Körper insgesamt sich findenden Quecksilber im Knochen nachweisen ließ.

Anders liegen die Verhältnisse beim Wismut. Nach den Untersuchungen von Gruhzit finden sich nach Wismutbehandlung recht bedeutende Mengen des Mittels im Knochengewebe, sodaß dieser Forscher das Knochengewebe für eine der Hauptaufspeicherungsstellen im Organismus für Wismut ansieht. In seinen Versuchen überschritt die Wismutkonzentration im Knochen die Konzentration in allen anderen Organen und Geweben, ausgenommen allein die der Nieren bedeutend. Lomholt konnte diesen Befund bestätigen. Auch er fand bedeutende Mengen Wismut im Knochengewebe und zwar 20 bis 25% des gesamten im Körper abgelagerten Metalls.

Nach diesen Untersuchungen scheint also das Knochengewebe und damit auch das Knochenmark eine der Hauptablagerungsstellen für Wismut, nicht aber für Quecksilber zu sein.

Hand in Hand damit kommt es bei ausschließlicher Wismutbehandlung gelegentlich zu Störungen der Haematopoese, die sich im Blutbild in einem Rückgang der Erythrocyten und des Haemoglobins, in Poikilocytose, Anisocytose, Auftreten basophil punktierter Erythrocyten, Aenderung der Leucocytenzahl, Veränderungen in deren Zusammensetzung äußern können (Neuber, Betz, Simon, Marcozzi, Herz, Müller, Rorive, Oro, Brants u. v. a.). Entsprechend dem Ergebnis dieser Untersuchung sehen wir auch klinisch — namentlich nach größeren Bi-Gaben —, daß die Gesichtsfarbe auffallend bleich wird und dem Patienten ein charakteristisches Aussehen gibt (Linser und Vohwinkel).

Heckelmann, Brants u. a. schreiben deshalb dem Wismut eine spezifische Wirkung auf den haematopoesischen Apparat zu und glauben, daß neben einer gewissen Reizwirkung des Wismuts auf das Knochenmark auch eine die Erythrocyten schädigende Komponente wie bei den übrigen Schwermetallen mitspielt, zumal auch Haemosiderinablagerung in der Milz und in anderen Organen beobachtet worden ist.

Schließlich kann es auch bei reiner Wismutbehandlung zu Blutungen, ja selbst zu Knochenmarksschädigungen kommen. Hingewiesen sei nur auf die Fälle, bei denen es nach ausschließlicher Wismutverabreichung zu verstärkten Uterusblutungen (Müller) oder zu Blutungen kam, die teils als Haemoptoen (Bonilla, Drouet, Mienicke), teils als Haematemesis (Criado, Maranon) angesprochen wurden.

Hervorgehoben seien ferner die Beobachtungen von Legewie und Derra, bei denen es nach reiner Wismutbehandlung zu ausgedehnten Hautblutungen kam und die Beobachtung von Niles.

Hier trat bei einer 44jährigen Kranken mit seropositiver Lues, die allerdings früher schon 27 Gaben von NS, 16 von Silber-Salvarsan, 82 von Wismut und 4 Quecksilbereinspritzungen erhalten hatte, nach der 3. Spritze von 0,1 Bismarsan Fieber und Schüttelfrost auf und nach einer weiteren Gabe ein Herpes und ein Erythem. Hierauf wurde mit dem Medikament gewechselt. 4 Monate nach Beginn der früheren Bismarsankur stellten sich auf eine erneute Gabe des gleichen Mittels sofort wieder Schüttelfrost, Fieber und Gelenkschmerzen ein, die sich nach einer halben Dosis eine Woche später wiederholten. Auf eine nochmalige Injektion von 0,1 Bismarsan folgten dann Schüttelfrost, 7 Stunden später Mund- und Zahnfleisch- und am nächsten Tag zunehmende Haut- und Schleimhautblutungen.

Wichtiger ist vielleicht die Beobachtung von Sezary und Boucher, wo bei einem 42jährigen Mann ohne Syphilis nach jahrelangem Gebrauch lediglich von Wismut-Stuhlzäpfchen Stoma-

titis, ausgedehnte Haemorrhagien und Anaemie auftraten, die schließlich unter dem Bilde einer Agranulocytose zum Tode führten.

Sternberg, der bei combinierter Bi-Salvarsanbehandlung in 4 Fällen Hautblutungen beobachtete, sieht in der Purpura überhaupt eine Wismutschädigung. Er schreibt: „Die Salvarsankomponente dürfte für das Zustandekommen der Hauterscheinungen nicht in Frage kommen, da wir derartige Beobachtungen bei nahezu $1\,^3/_4$ Millionen Salvarsaninjektionen vor der Wismutaera niemals zu sehen Gelegenheit hatten. Der eine der Patienten hat übrigens schon früher Salvarsankuren ohne Auftreten solcher Nebenerscheinungen der Haut durchgemacht."

Auf Grund des Ergebnisses der angeführten Untersuchungen, der Feststellungen und klinischen Beobachtungen scheint also das jetzt zur Behandlung der Syphilis verwendete Wismut eine größere Affinität zum Knochenmark zu besitzen als das früher gebrauchte Quecksilber. Da nun Salvarsan unter Umständen — wenn auch selten — die gleichen Nebenwirkungen haben kann, so ist eine Zunahme derselben bei Kombination beider Mittel wohl erklärlich.

Aus dem Schrifttum geht außerdem hervor, daß in früheren Jahren hauptsächlich nur bei jungen Frauen Blutschädigungen, vor allem aplastische Anaemie aufgetreten seien (Bertrand 80%). Die Richtigkeit solcher Behauptung vorausgesetzt, ist es auffallend, daß in den letzten Jahren nach unserer Zusammenstellung (wir haben im Schrifttum nahezu 100 Fälle gefunden) diese Nebenerscheinungen weder an das Geschlecht noch an ein bestimmtes Lebensalter gebunden sind. Es erkranken etwa in gleicher Häufigkeit Männer und Frauen und zwar ohne eine bestimmte Regel für das Lebensalter.

Beachtenswert erscheint ferner die Tatsache, daß Blutungsneigung in der Regel erst im Verlauf einer 3. oder 4. Kur beobachtet wird, also, nachdem schon ausgiebig mit Wismut vorausbehandelt und schon eine gewisse Sättigung mit Bi eingetreten ist. Diese Sättigung und Speicherung scheint gerade beim Bi besonders stark zu sein, da dieses nur sehr langsam aus dem Körper wieder ausgeschieden wird. So konnte nach Hübschmann Bi noch 200 Tage nach der letzten Einspritzung nachgewiesen werden, sodaß er gerade zu von einer chronisch kontinuierlichen Behandlung spricht. Das erscheint schon deswegen von Bedeutung, weil infolgedessen eine Herxheimer'sche Reaktion des durch die Syphilis bereits geschädigten Knochenmarks nur in den seltensten Fällen in Frage kommt.

Die Tatsache, daß solche Nebenwirkungen aber doch nur in vereinzelten Fällen auftreten, spricht dafür, daß eine gewisse Anfälligkeit oder erhöhte Reizbarkeit des Knochenmarks an sich bei diesen Kranken angenommen werden muß.

Bestätigung findet diese Annahme durch die schon angeführte Veröffentlichung von Florand, Nicaud und Forment, welche Haut- und Schleimhautblutungen im Gefolge einer Salvarsanbehandlung wieder auftreten sahen, nachdem ein Jahr vorher schon eine Diphtherieserumeinspritzung eine ausgebreitete Purpura der Haut und Nasenbluten ausgelöst hatte. Auch in den Fällen von Sezary und Semensa ist eine diesbezügliche erhöhte Anfälligkeit nicht zu verkennen. Ersterer beobachtete eine haemorrhagische Diathese nach Salvarsan-Wismutbehandlung bei einem Mann, der schon früher nach unbedeutenden Traumen zu Hautblutungen geneigt hatte. Letzterer sah eine zum Tode führende Knochenmarksschädigung nach Salvarsanbehandlung bei einer Frau, die vorher schon an aplastischer Anaemie erkrankt war.

Betrachten wir nun die einzelnen veröffentlichten Fälle, in denen im Verlauf einer combinierten Salvarsan-Wismutkur Blutungsneigungen oder Störungen des haematopoetischen Apparates auftraten, so fällt immer wieder auf, daß in den Fällen, wo es zu schweren Haut- oder Schleimhautblutungen, zu aplastischer Anaemie oder Agranulocytose gekommen ist, in der Regel deutliche Zeichen schlechter Verträglichkeit der Mittel Salvarsan, Wismut, Quecksilber oder Jod vorausgegangen sind.

Da bei combinierter Salvarsan-Wismutbehandlung die Neigung zu Blutungen eine größere zu sein scheint als bei Quecksilber-Salvarsanbehandlung oder Salvarsanbehandlung allein, so sind diese Alarmsignale besonders wichtig.

In zahlreichen Fällen waren schon die vorausgegangenen Kuren von Arzneiexanthemen begleitet gewesen.

Bei den von Bronfin und Singermann beobachteten Kranken zum Beispiel waren im Verlauf zweier vorausgegangener Kuren wiederholt juckende Hautausschläge aufgetreten. Obwohl bei der nächsten mit Schwermetall und Arsphenamin durchgeführten Kur der Ausschlag auf Arsphenamin wieder auftrat, erhielt der Kranke noch eine Salvarsangabe. Hierauf stellten sich dann allgemeine Blutungen ein, die zu einer aplastischen Anaemie und zum Tode führten.

Auch in einem von Charti veröffentlichten Fall war bei früheren Kuren eine Dermatitis mit Gelbsucht aufgetreten. Nachdem der Kranke eine Wismutbehandlung durchgemacht hatte, trat bei Wiederaufnahme der Salvarsanbehandlung schon bei der zweiten Gabe eine leichte Blutung der Mundschleimhaut auf. Trotzdem erhielt er noch eine 3. Gabe, worauf sich eine schwere Purpura entwickelte.

Im Schrifttum finden sich noch zahlreiche solche Beispiele, insbesondere auch dafür, daß bestehende Blutungen zunächst nicht beachtet worden sind und sich dann bei Fortführung der Behand-

lung ein äußerst schweres Krankheitsbild entwickelte (Jensen, Baranow, Burckhardt, Sitka, Bode, Müller u. a.).

Noch häufiger sind vielleicht Exantheme, wenn sie leichterer Art waren oder nur an umschriebener Stelle auftraten, wie zum Beispiel bei Emanuel übersehen worden.

In anderen Fällen kann ein Schüttelfrost oder dauernde Temperaturerhöhung (Müller, Brauers und Klein) anhaltendes Uebelkeitsgefühl und Erbrechen (Bruhns und Burckhardt) eine auffällige Verstärkung der Menses (Zurhelle), wiederholt sich einstellendes Hautjucken, Kopfschmerzen, allgemeine Mattigkeit (Stephens und Burckhardt) usw. auf die drohende Gefahr hinweisen.

Beobachtungen von Bode, Charti, Müller, die eigene Beobachtung (Fall 2) u. a. zeigen, daß die einmal im Verlauf einer Behandlung aufgetretene Neigung zu Blutungen noch nach Monaten und Jahren ($1\,^1/_2$ Jahre bei Bode) und selbst schon nach kleinsten Salvarsandosen (Charti 0,1 g, bei unserer Beobachtung 0,075 g NS) weiterbesteht und nach jeder Salvarsangabe in verstärktem Maße auftreten kann (Baranow, Bode).

Selbstverständlich spielen wie bei den meisten Nebenerscheinungen auch hier Ueberdosierungen des Medikamentes eine große Rolle. Diese Ueberdosierung besteht sogar häufig nicht etwa nur in einer, in Anbetracht des Geschlechts, des Alters und Allgemeinzustandes zu hohen Dosierung (relative Ueberdosierung), sondern häufig sogar in einer absoluten Ueberdosierung, d. h. in der Verabreichung von Einzel- und Gesamtgaben, mit denen man sich nach unseren ganzen Kenntnissen bereits tief in der Gefahrenzone des Medikamentes bewegt. Als Beispiel hiefür sei ein von Milian veröffentlichter Fall angeführt:

Ein 24jähriges Mädchen von nur 48 kg Körpergewicht, das sich im November 1918 mit Syphilis angesteckt hat, erhält vom 1. 1. bis 24. 2. 4,9 g NS in Einzelgaben von 0,15, 0,3, 0,45, 0,6 g, je zweimal 0,75 und 0,9 g wegen einer Reseola, Schleimhautpapeln, Subikterus und positiver Wa.R. Die Gaben von 0,75 g NS an riefen Nebenerscheinungen — Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen — hervor. Nach einer Pause von 3 Wochen erhielt die Kranke abermals 4,05 g NS in Einzelgaben wie oben. Diesmal traten schon bei 0,45 g Nebenerscheinungen mit zunehmender Schwäche auf. Nach einer weiteren Pause von 3 Wochen wurde die Kur mit den gleichen Einzelgaben nochmals wiederholt, mußte aber abgebrochen werden, da die schon im Beginn der Behandlung aufgetretenen Nebenerscheinungen sich gegen Ende bis zum Erbrechen und Auftreten multipler Haemorrhagien gesteigert hatten. 4 Monate nach der letzten Behandlung traten erneut syphilitische Erscheinungen auf. Jeder Versuch jedoch, die Behandlung mit Salvarsan fortzu-

setzen, führte auch bei Anwendung von Vorsichtsmaßregeln sofort zu den schwersten Nebenerscheinungen mit Erbrechen, Fieber, Schleimhautblutungen, Blutharn, Blutstuhl und Purpura.

Mit den aus dem Schrifttum angeführten Beispielen haben die von uns beobachteten beiden Fälle Vieles gemeinsam. In beiden Fällen war eine Bi-Behandlung vorangegangen. In dem einen Falle hatte diese Bi-Behandlung sogar wegen der schlechten Verträglichkeit abgebrochen werden müssen. In beiden Fällen war die Salvarsanbehandlung mit für die schwächlichen Kranken zu großen Einzelgaben durchgeführt worden und sind Warnungssignale des Körpers übersehen worden. Trotz dieser Warnsymptome wurde die Behandlung in der alten Stärke fortgesetzt. Im ersten Fall wurden sogar noch zwei Gaben des gleichen Präparates verabreicht, nachdem bereits Hautblutungen aufgetreten waren.

Zusammenfassung.

1. Es wird über zwei Fälle von schwersten Haut und Schleimhautblutungen bei combinierter Neo-Salvarsan-Wismutbehandlung berichtet, mit tödlichem Ausgang unter den Erscheinungen einer aplastischen Anaemie in einem Fall.

2. Aus dem Schrifttum scheint eine Zunahme von Beobachtungen über Haut- und Schleimhautblutungen bei Salvarsanbehandlung in den letzten Jahren hervorzugehen.

3. In den meisten dieser Fälle hat auch neben der Salvarsanbehandlung (entweder gleichzeitig oder einige Zeit vorher) eine Wismutbehandlung stattgefunden.

4. Nach der Art der Verteilung des Wismut im Organismus, das im Gegensatz zum Quecksilber nach den einschlägigen Untersuchungen des Schrifttums in ziemlich bedeutenden Mengen auch im Knochen und Knochenmark abgelagert wird, auf Grund der Blutveränderungen nach ausschließlicher Wismutbehandlung, nach dem Auftreten solcher Blutungen, die jetzt nicht mehr wie früher in der Hauptsache bei jugendlichen Frauen, sondern genau in der gleichen Häufigkeit auch bei Männern und auch bei älteren Frauen auftreten und auf Grund der Tatsache, daß die Mehrzahl der Fälle erst nach mehreren Kuren beobachtet wird, wird vermutet, daß eine vorausgegangene oder gleichzeitige Wismutbehandlung das Auftreten von solchen Schädigungen durch Salvarsan befördert, daß also der Reiz des im Knochenmark abgelagerten Wismut den Boden für diese Salvarsannebenwirkung vorbereitet.

5. Deshalb ist gerade bei combinierter Wismut-Salvarsanbehandlung die Beachtung von Warnsignalen des Körpers, die in den verschiedendsten Allgemeinerscheinungen, in frischen oder überstandenen Arzneiexanthemen, in allgemeiner Blässe (Blutstatus wichtig!) oder in leichtesten Blutungen (besonders auch am gestauten Arm, verstärkte Menses) bestehen können, besonders wichtig, denn ein schwerer Verlauf oder tödlicher Ausgang tritt, wie zahlreiche Fälle aus dem Schrifttum und unsere eigenen Beobachtungen ergeben, in der Regel nur dann ein, wenn diese übersehen werden.

6. Ist es bei Salvarsanbehandlung zu einer Neigung zu Haut- oder Schleimhautblutungen gekommen, so ist selbst nach langer Zeit auf erneute Salvarsanbehandlung auch bei Verabreichung kleinster Gaben ein Rückfall die Regel.

Aelteres Schrifttum bis 1928.

Kolle-Zieler: Handbuch der Salvarsantherapie. Verlag Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien. 1925.

J. Jadassohn: Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Verlag Julius Springer, Berlin, 1928. Bd. 18.

Arzt-Zieler: „Die Haut- u. Geschlechtskrankheiten". Verlag Urban & Schwarzenberg 1935.

F. Henke und P. Lubarsch: Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. Verlag Julius Springer, Berlin. 1930. Bd. 10.

Außerdem:

Baranow: Mittelasiatische Gesellschaft für Dermatologie zu Taschkent. Ref.: Dermat. Wochenschrift **98,** 316 (1934).

A. Bertrand und L. N. Simard: Un. med. Canada **62,** 1222 (1933). Ref.: Zentralblatt f. Haut- u. Geschlechtskrankheiten **47,** 630 (1934).

H. G. Bode: Dermat. Wschr. **94,** 12 (1932).

E. Bonilla: Med. ibera **18,** 349 (1924). Ref.: Zbl. **15,** 394 (1925).

J. Brants: Verh. 9. internat. Kongr. Dermat. **1,** 784 (1935). Ref.: Zbl. **52,** 698 (1935).

P. Brouwer und F. Klein: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **78,** 24 (1934). Ref.: Derm. Wschr. **99,** 1517 (1934).

J. D. Bronfin und J. Singermann: I. amer. med. Assoc. **98,** 1725 (1932). Ref.: Zbl. **42,** 257 (1932).

Bruhns: Berl. Derm. Ges. 10. 5. 32. Ref.: Zbl. **42,** 36 (1932).

W. Burckhardt und E. Dien: Archiv für Dermat. u. Syph. **170,** 435 (1934).

M. C. Charti: I. amer. med. Assoc. **99,** 1557 (1932). Ref.: Zbl. **44,** 100 (1933).

M. Ciani: Il. dermosifilogr. **10,** 201 (1935). Ref.: Zbl. **52,** 592 (1935).

Criado: Actas dermo-sifiliogr. **16,** 2 (1924). Ref.: Zbl. **18,** 437 (1926).

Dahmen: Vers. Dresdner Dermatol. 11. 4. 34. Ref.: Zbl. **48,** 354 (1934).

E. Derra: Fol. hämatol. Leipzig. **38,** 367 (1929). Ref.: Zbl. **32,** 513 (1930).

S. V. Emanuel: Dermat. Zeitschr. **67,** 24 (1933).

P. Fasal: Dermat. Zeitschr. **68,** 1 (1934).

St. Gaspar: Frankfurter Zeitschr. f. Pathologie **34,** 461 (1926).

I. G. Heckelmann: Dermat. Wschr. **80,** 546 und **80,** 585 (1925).

F. Herrmann: Frankfurter Zeitschr. f. Pathologie **36,** 481 (1928).

K. Hübschmann: Cas. lek. cesk. 1935, 9—14. Ref.: Zbl. **51,** 69 (1935). und Acta dermato-vener. **16,** 178 (1935). Ref.: Zbl. **53,** 352 (1936).

J. P. Hulst: Virchows Archiv **220,** 346 (1915).
J. Jensen: Minnesota Med. **12,** 689 (1929). Ref.: Zbl. **33,** 230 (1930).
W. Klüver: Dermat. Wschr. **101,** 1118 (1935).
B. Legewie: Klin. Wschr. **17,** 767 (1924).
J. Levi u. G. Robba: Giorn. ital. Dermat. **76,** 177 (1935). Ref.: Zbl. **51,** 303 (1935).
Maranon: Anales de la acad. med. quirurg. espanola **10,** 379 (1923). Ref.: Zbl. **11,** 83 (1924).
M. Mienicke: Przegl. dermat. **24,** 329 (1929). Ref.: Zbl. **33,** 236 (1930).
G. Milian: Ref. franc. Dermat. **11,** 81 (1935). Ref.: Zbl. **51,** 303 (1935).
T. Morikawa: Jap. I. of Dermat. **37,** 590 (1935). Ref.: Zbl. **51,** 689 (1935).
H. Müller: Archiv f. Dermat. u. Syphilis **146,** 341 (1924).
F. Müller: Ungarische dermat. Ges. 10. 12. 32. Ref.: Zbl. **44,** 518 (1933).
H. Niles: Amer. I. Syph. a Neur. **18,** 300 (1934). Ref.: Zbl. **49,** 634 (1935).
A. Oro: Rinascenza med. **1,** 467 (1924). Ref.: Zbl. **16,** 264 (1925).
Rorive: Arch. med. belges. **77,** 473 (1924). Ref.: Zbl. **16,** 728 (1925).
J. Saidac: Bull. soc. roum. Dermat. **1,** 56 (1929). Ref.: Zbl. **31,** 751 (1929).
C. Semenza: Clin. med. ital. **62,** 527 (1931). Ref.: Zbl. **39,** 727 (1932).
A. Sezary: Bull. soc. franc. Dermat. **39,** 1372 (1932). Ref.: Zbl. **44,** 486 (1933).
A. Sezary und Boucher: Bull. soc. med. Hop. Paris. **47,** 1795 (1931). Ref.: Zbl. **40,** 844 (1932).
A. Sitka: Dtsch. med. Wschr. I, 893 (1932).
H. Sprafke: Dermat. Zeitschr. **71,** 88 (1935).
D. I. Stephens: Amer. I. Syph. **15,** 333 (1931). Ref.: Zbl. **40,** 273 (1932).
A. Sternberg: Archiv f. Dermat. u. Syph. **148,** 28 (1924).
A. Wiedmann: Oesterr. dermat. Ges. 6. 5. 35. Ref.: Zbl. **52,** 279 (1935).
E. F. Zurhelle: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **4,** 2452 (1932). Ref.: Zbl. **42,** 424 (1932).

Lebenslauf.

Ich, Eugen Ruthrof wurde am 17. 4. 1909 in Eschenau geboren. Am 27. 3. 1928 legte ich an der Oberrealschule in Nürnberg die Reifeprüfung ab. Ich studierte dann in Erlangen, Wien, Rostock und München und beendete mein medizinisches Studium am 16. 12. 1933 in Erlangen. Seit Dezember 1934 bin ich als Assistenzarzt am städt. Krankenhaus Nürnberg tätig.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Birnbaum für die Ueberlassung der Fälle und für seine liebenswürdige Unterstützung bei der Zusammenstellung der Arbeit, sowie Herrn Prof. Hauck, für die Uebernahme des Referates meinen herzlichsten Dank auszusprechen.